

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
3 mars 2005 (03.03.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2005/020119 A2**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> : G06F 19/00

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR2004/002115

(22) Date de dépôt international : 10 août 2004 (10.08.2004)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
0309983 18 août 2003 (18.08.2003) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :  
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE - CNRS [FR/FR]; 3, rue Michel-Ange, F-75794  
Paris Cedex 16 (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : ROUQUIE,  
Magnali [FR/FR]; 166, avenue du Maine, F-75014 Paris  
(FR). CARITEY, Nicolas [FR/FR]; F-70270 Ternuay  
Melay St-Hilaire (FR). GAUBERT, Laurent [FR/FR]; 17,  
avenue Roger Salzmann, F-13012 Marseille (FR).

(74) Mandataires : BURBAUD, Eric etc.; Cabinet Plasseraud,  
65/67, rue de la Victoire, F-75440 Paris Cedex 09 (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de  
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,  
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,  
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,  
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,  
MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,  
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN,  
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de  
protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,  
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,  
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US  
seulement

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée  
dès réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: METHOD FOR MODELING AND SIMULATING A BIOLOGICAL SYSTEM, AND MODEL FOR CARRYING OUT  
THIS METHOD

(54) Titre : PROCEDE DE MODELISATION ET DE SIMULATION D'UN SYSTEME BIOLOGIQUE ET MODELE POUR LA  
MISE EN OEUVRE DE CE PROCEDE

(57) Abstract: The invention relates to a method for modeling and simulating a biological system, comprising tangible biological  
functional entities, modeled by at least: one morphological occurrence comprising at least one biochemical constituent that identifies  
the biological functional entity and at least one transformation representative of the way in which this constituent evolves according  
to the spatio-temporal context; one spatial occurrence representative of at least one spatial characteristic of the biological functional  
entity, and; one temporal occurrence representative of at least one temporal characteristic of the biological functional entity. The  
invention also relates to a method in which an evolution of these biological functional entities are simulated while recursively deter-  
mining the effect of all changes affecting these occurrences, including transformations, on their functioning and their evolution.

(57) Abrégé: Procédé de modélisation et de simulation d'un système biologique comprenant des entités fonctionnelles biologiques  
tangibles, modélisées par au moins : une occurrence morphologique, comprenant au moins un composant biochimique identifiant  
l'entité fonctionnelle biologique et au moins une transformation représentative de la façon dont ce composant évolue en fonction du  
contexte spatio-temporel, une occurrence spatiale, représentative d'au moins une caractéristique spatiale de l'entité fonctionnelle bio-  
logique, et une occurrence temporelle, représentative d'au moins une caractéristique temporelle de l'entité fonctionnelle biologique,  
procédé dans lequel on simule une évolution desdites entités fonctionnelles biologiques en déterminant récursivement l'effet de tous  
changements affectant ces occurrences, Y compris des transformations, sur leur fonctionnement et leur évolution.

WO 2005/020119 A2

1 IAP20 RECEIVED 15 FEB 2006

Procédé de modélisation et de simulation d'un système  
biologique et modèle pour la mise en œuvre de ce procédé.

La présente invention est relative aux procédés de  
5 modélisation et de simulation de systèmes biologiques.

De tels procédés ont déjà été décrits par exemple  
par ROUX-ROUQUIE et al. (R.C. Biologies 325 (2002) 419-  
430).

Les procédés de modélisation et de simulation de  
10 systèmes biologiques connus présentent l'inconvénient  
d'être réalisés au cas par cas, de façon non standardisée,  
de sorte qu'ils sont incompatibles entre eux et  
difficilement compréhensibles par les biologistes non  
versés dans les mathématiques appliquées, donc difficiles à  
15 valider et d'une fiabilité aléatoire.

La présente invention a notamment pour but de  
pallier ces inconvénients.

A cet effet, l'invention propose un procédé de  
modélisation et de simulation d'un système biologique  
20 comprenant au moins des entités fonctionnelles biologiques  
tangibles (c'est à dire constituées par de la matière),  
modélisées par au moins :

- . une occurrence morphologique, comprenant au  
moins un composant biochimique identifiant les propriétés  
25 persistantes de l'entité fonctionnelle biologique et au  
moins une transformation représentative de la façon dont ce  
composant évolue en fonction du contexte spatio-temporel,
  - . une occurrence spatiale, représentative d'au  
moins une caractéristique spatiale de l'entité  
30 fonctionnelle biologique
  - . et une occurrence temporelle, représentative  
d'au moins une caractéristique temporelle de l'entité  
fonctionnelle biologique,
- procédé dans lequel on simule une évolution desdites  
35 entités fonctionnelles biologiques en déterminant  
récursivement l'effet de tous changements affectant ces

occurrences, y compris des transformations, sur leur fonctionnement et leur évolution (leurs activités).

Ainsi, le procédé de modélisation et de simulation selon l'invention distingue :

- 5           - d'une part, les caractères persistants (désignés dans l'invention par "composants") des entités formant le système biologique en question (nom, catégorie ; par exemple : une cellule, un noyau, une protéine, etc.),
- et d'autre part, les états fonctionnels de ces
- 10 composants qui sont dépendant de l'occurrence morphologique active de ces entités et du contexte spatio-temporel dans lequel elles exercent leurs activités.

Grâce à ces dispositions, la modélisation du système biologique à simuler est effectuée de façon

15 explicite, standardisable, logique et facilement accessible à un biologiste non spécialiste de mathématiques ou de programmation (le biologiste peut en effet facilement vérifier notamment les caractéristiques morphologiques et spatio-temporelles, qui sont factuelles).

20 De plus, le procédé selon l'invention sépare la simulation, qui peut faire appel à des méthodes de calculs mathématiques diverses, et la modélisation : ainsi, il est possible d'appliquer plusieurs méthodes de simulation à un même modèle de système biologique, soit au cours de

25 simulations successives, soit simultanément en appliquant plusieurs types de simulation à différentes parties du système biologique.

Dans divers modes de réalisation du procédé selon l'invention, on peut éventuellement avoir recours en outre

30 à l'une et/ou à l'autre des dispositions suivantes :

- l'occurrence temporelle est choisie parmi un âge de l'entité fonctionnelle biologique et une période pendant laquelle l'entité fonctionnelle est active ;
- ledit composant biologique est choisi parmi un
- 35 organisme, un tissu, une cellule, un organe et une molécule ;

- ladite transformation est choisie parmi une transformation cellulaire et une transformation moléculaire ;

- ladite transformation est une transformation  
5 moléculaire, choisie parmi :

. une transformation moléculaire covalente, elle-même choisie parmi : une transformation covalente de protéines correspondant à une transformation co-  
traductionnelle ou post-traductionnelle (telle qu'une  
10 phosphorylation ou une déphosphorylation), une transformation covalente d'ARN correspondant à une synthèse ou une maturation d'ARN, et une transformation covalente d'ADN correspondant à une synthèse, un endommagement ou une réparation d'ADN,

15 . et une transformation non covalente, elle-même choisie parmi : une transformation hydrophobe, une transformation due à la mise en œuvre de forces de Van der Waals, une transformation due à la mise en œuvre de forces électrostatiques, une transformation due à une attraction  
20 entre un atome électronégatif d'une molécule et un atome d'hydrogène d'une autre molécule, et une transformation stérique due à une attraction entre des atomes voisins ;

- certaines desdites entités fonctionnelles biologiques sont incluses dans au moins au moins une entité  
25 fonctionnelle biologique supérieure ;

- au moins certaines desdites entités fonctionnelles biologiques incluent des entités fonctionnelles biologiques inférieures ;

- certaines entités fonctionnelles constituent  
30 l'environnement d'au moins certaines autres entités fonctionnelles avec lesquelles elles interagissent ;

- le système biologique comporte en outre des entités fonctionnelles biologiques intangibles, modélisées par des occurrences temporelles et le cas échéant spatiales  
35 et morphologiques ;

- lesdites entités fonctionnelles biologiques

intangibles comprennent des réactions biochimiques.

Par ailleurs, l'invention a également pour objet un modèle de système biologique destiné notamment (mais non exclusivement) à la mise en œuvre du procédé tel que défini  
5 ci-dessus, ce modèle comprenant au moins des entités fonctionnelles biologiques tangibles, modélisées par au moins :

- une occurrence morphologique, comprenant au moins un composant biochimique identifiant l'entité  
10 fonctionnelle biologique et au moins une transformation représentative de la façon dont ce composant évolue en fonction du contexte spatio-temporel,

- une occurrence spatiale, représentative d'au moins une caractéristique spatiale de ladite entité  
15 fonctionnelle biologique ;

- et une occurrence temporelle, représentative d'au moins une caractéristique temporelle de l'entité fonctionnelle biologique.

D'autres caractéristiques et avantages de  
20 l'invention apparaîtront au cours de la description suivante d'un de ses modes de réalisation, donné à titre d'exemple non limitatif.

L'invention propose un méta-modèle adapté  
particulièrement pour modéliser des systèmes biologiques,  
25 notamment en vue d'une simulation permettant d'estimer une évolution de ces systèmes.

Selon l'invention, le système biologique est modélisé comme un ensemble d'entités fonctionnelles biologiques, tangibles ou intangibles.

30 Chacune de ces entités fonctionnelles biologiques, lorsqu'il s'agit d'une entité fonctionnelle biologique tangible, est modélisée par au moins :

- une occurrence morphologique, comprenant au moins un composant biochimique identifiant l'entité  
35 fonctionnelle biologique et au moins une transformation représentative de la façon dont ce composant évolue en

fonction du contexte spatio-temporel, notamment suivant des interactions avec d'autres entités fonctionnelles biologiques,

- une occurrence temporelle, représentative d'au moins une caractéristique temporelle de l'entité fonctionnelle biologique (notamment l'âge de cette entité et/ou une période d'activité de cette entité),

- et une occurrence spatiale, représentative d'au moins une caractéristiques spatiale de l'entité fonctionnelle biologique (correspondant par exemple à la position de l'entité fonctionnelle biologique par rapport à son environnement extérieur).

Chaque entité fonctionnelle biologique tangible peut le cas échéant être incluse dans une entité fonctionnelle biologique supérieure, et/ou inclure elle-même des entités fonctionnelles biologiques inférieures. De plus, au moins certaines entités fonctionnelles peuvent constituer l'environnement d'au moins certaines autres entités fonctionnelles avec lesquelles elles interagissent.

Les composants biochimiques susmentionnés peuvent comprendre par exemple :

- un organisme vivant,
- un tissu biologique,
- une cellule, par exemple une cellule épithéliale ou une cellule de lymphocyte,
- un organite, par exemple un noyau ou un ribosome,
- et une molécule, par exemple une molécule d'ARN, un élément d'ADN (par exemple un gène, un élément régulateur ou un promoteur), ou une protéine.

Les transformations susmentionnées peuvent inclure par exemple les transformations cellulaires et des transformations moléculaires.

Les transformations moléculaires en question peuvent inclure par exemple :

- des transformations covalentes de protéines

(notamment des transformations post-traductionnelles telles qu'une phosphorylation ou une déphosphorylation, et des transformations-co-traductionnelles), des-transformations covalentes d'ARN (notamment synthèses et épissages), et des transformations covalentes d'ADN (notamment synthèses, endommagements et réparations par excision de base, par recombinaison, par excision de nucléotides, par photoréactivation et réparations des appariements],  
- et des transformations moléculaires non covalentes hydrophobes, ou dues à la mise en œuvre de forces de Van der Waals, ou dues à la mise en œuvre de forces électrostatiques, ou dues à une attraction entre un atome électronégatif d'une molécule et un atome d'hydrogène d'une autre molécule ou des transformations stériques dues à une attraction entre atomes voisins (notamment phospho-isomérisation).

Par ailleurs, au moins certaines des entités fonctionnelles biologiques modélisant le système biologique peuvent être des entités fonctionnelles biologiques intangibles, notamment des réactions biochimiques.

Ces entités fonctionnelles-biologiques-intangibles peuvent ne pas comporter d'occurrences morphologiques, auquel cas elles comportent uniquement des occurrences temporelles et le cas échéant spatiales.

La modélisation susmentionnée du système biologique peut être effectuée en particulier à l'aide du langage objet UML™ et les unités fonctionnelles modélisées comme des objets actifs d' UML™, ce qui facilite la traduction ("mapping") vers des langages formels facilitant l'analyse et à la simulation, par exemple le Pi calcul.

L'état de chaque entité fonctionnelle biologique est défini à chaque instant par les valeurs de ces occurrences morphologiques, temporelles et spatiales, et le comportement du système biologique au cours du temps est représenté par la trajectoire des états de chaque entité fonctionnelle biologique dans le référentiel (forme, temps,

espace).

Pour déterminer cette évolution, on effectue une simulation du comportement des entités fonctionnelles biologiques au cours du temps, de manière récursives, en déterminant pas à pas si au moins certaines des transformations morphologiques desdites entités fonctionnelles biologiques se produisent en fonction du contexte spatio-temporel, au fur et à mesure des interactions entre entités fonctionnelles biologiques.

Ainsi, la réalisation d'une action, par exemple une transformation, change la valeur de l'occurrence de forme et change l'état de l'entité fonctionnelle qui effectue alors une transition, par exemple en passant de l'état inactif à l'état actif ; la réalisation de ce nouvel état constitue un événement qui peut déclencher une autre action, comme par exemple, le transfert de l'entité fonctionnelle d'un compartiment cellulaire à un autre en modifiant la valeur de l'occurrence spatiale,

A titre d'exemple, le méta-modèle selon l'invention peut être utilisé par exemple pour modéliser et simuler :

- des réactions biochimiques, auquel cas les occurrences morphologiques des entités fonctionnelles biologiques (par exemple des enzymes) comprennent les composants biochimiques objets de ces réactions. Pour simuler le comportement de populations d'entités fonctionnelles (par exemple, des enzymes), ces entités fonctionnelles "population", peuvent comprendre par exemple des concentrations de ces composants, les réactions à simuler étant alors modélisées dans un fichier "protocole" ou par les caractéristiques morphologiques d'une entité fonctionnelle biologique supérieure, et la simulation étant faite par exemple par résolution d'équations différentielles comme dans le logiciel connu sous le nom "E-cell" ou par un algorithme stochastique comme dans le logiciel connu sous le nom "Stochsim" ;

- un processus biologique quelconque, en utilisant



par exemple les moyens de simulation du logiciel connu  
"Genomic Object Net".

REVENDICATIONS

1. Procédé de modélisation et de simulation d'un système biologique comprenant au moins des entités fonctionnelles biologiques tangibles, modélisées par au moins :

. une occurrence morphologique, comprenant au moins un composant biochimique identifiant les propriétés persistantes de l'entité fonctionnelle biologique et au moins une transformation représentative de la façon dont ce composant évolue en fonction du contexte spatio-temporel,

. une l'occurrence spatiale, représentative d'au moins une caractéristique spatiale de ladite entité fonctionnelle biologique ;

. et une occurrence temporelle, représentative d'au moins une caractéristique temporelle de l'entité fonctionnelle biologique,

procédé dans lequel on simule une évolution desdites entités fonctionnelles biologiques en déterminant récursivement l'effet de tous changements affectant ces occurrences, y compris des transformations, sur leur fonctionnement et leur évolution (leurs activités).

2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel l'occurrence temporelle est choisie parmi un âge de l'entité fonctionnelle biologique et une période pendant laquelle l'entité fonctionnelle est active.

3. Procédé selon la revendication 1 ou la revendication 2, dans lequel ledit composant biologique est choisi parmi un organisme, un tissu, une cellule, un organite et une molécule.

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel ladite transformation est choisie parmi une transformation cellulaire et une transformation moléculaire.

5. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel ladite

transformation est une transformation moléculaire, choisie parmi :

- une transformation moléculaire covalente, elle-même choisie parmi : une transformation covalente de protéines correspondant à une transformation post-traductionnelle ou une transformation co-traductionnelle, une transformation covalente d'ARN correspondant à une synthèse ou une maturation d'ARN, et une transformation covalente d'ADN correspondant à une synthèse, un endommagement ou une réparation d'ADN,
- et une transformation non covalente, elle-même choisie parmi : une transformation hydrophobe, une transformation due à la mise en œuvre de forces de Van der Waals, une transformation due à la mise en œuvre de forces électrostatiques, une transformation due à une attraction entre un atome électronégatif d'une molécule et un atome d'hydrogène d'une autre molécule, et une transformation stérique due à une attraction entre des atomes voisins.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel certaines desdites entités fonctionnelles biologiques sont incluses dans au moins au moins une entité fonctionnelle biologique supérieure.

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel au moins certaines desdites entités fonctionnelles biologiques incluent des entités fonctionnelles biologiques inférieures.

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel au moins certaines entités fonctionnelles constituent l'environnement d'au moins certaines autres entités fonctionnelles avec lesquelles elles interagissent.

9. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le système biologique comporte en outre des entités fonctionnelles biologiques intangibles, modélisées par des occurrences

temporelles et le cas échéant spatiales et morphologiques.

10. Procédé selon la revendication 9, dans lequel lesdites entités fonctionnelles biologiques intangibles comprennent des réactions biochimiques.

5 11. Modèle pour la mise en œuvre d'un procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, ce modèle comprenant au moins des entités fonctionnelles biologiques tangibles, modélisées par au moins :

10 - une occurrence morphologique, comprenant au moins un composant biochimique identifiant l'entité fonctionnelle biologique et au moins une transformation représentative de la façon dont ce composant évolue en fonction du contexte spatio-temporel,

15 - une occurrence spatiale, représentative d'au moins une caractéristique spatiale de ladite entité fonctionnelle biologique ;

- et une occurrence temporelle, représentative d'au moins une caractéristique temporelle de l'entité fonctionnelle biologique.